**Использование противопоказанных антитромбоцитарных препаратов при проведении чрескожного коронарного вмешательства: результаты анализа на основе данных по клинической оценке, отчетности и отслеживанию программы Администрации ветеранов**

Geoffrey D. Barnes, врач, магистр наук 1, Maggie A Stanislawski, магистр наук 2, Wenhui Liu, магистр наук 2, Anna E Barón, доктор наук3, Ehrin J Armstrong, врач, магистр наук, MAS2, P. Michael Ho, врач, доктор наук2, Andrew Klein, врач4, Thomas M. Maddox, врач, магистр наук 2, Brahmajee K. Nallamothu, врач, магистр в области общественного здравоохранения 1, John S. Rumsfeld, врач, доктор наук2, Thomas T. Tsai, врач, магистр наук 5, and Steven M. Bradley, врач, магистр в области общественного здравоохранения 2

1 Мичиганский сердечно-сосудистый центр Франкеля университета штата Мичиган и Медицинский центр Администрации ветеранов г. Анн-Арбор, г. Анн-Арбор, штат Мичиган, США.

2 Медицинский центр Администрации ветеранов г. Денвер, г. Денвер, штат Колорадо, США.

3Школа общественного здравоохранения университета шт. Колорадо в Денвере, г. Денвер, штат Колорадо, США.

4 Медицинский центр Администрации ветеранов г. Сент-Луис, г. Сент-Луис, штат Миссури, США.

5 Институт медицинских исследований Кайзер Перманент штата Колорадо, г. Денвер, штат Колорадо, США.

**Краткое изложение статьи**

**Предпосылки к исследованию.** Некоторые из антитромбоцитарных (антиагрегантных) препаратов, которые применяются во время и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), противопоказаны для отдельных групп пациентов. Широкая оценка использования противопоказанных лекарственных препаратов и связанных с ними клинических исходов недостаточно полно описана.

**Методы и результаты.** Используя данные национальной программы Администрации ветеранов (АВ) VA CART по клинической оценке, отчетности и отслеживанию всех случаев ЧКВ в период между 2007-2013 годами, авторы провели оценку пациентов во время и после ЧКВ с противопоказаниями к общепринятым антитромбоцитарным препаратам, которые определены в инструкции по применению лекарственных препаратов. Скорректированная связь между использованием противопоказанных лекарственных препаратов и исходами, такими как перипроцедурное кровотечение и 30-дневная смертность были оценены методом пропорциональных рисков Кокса с использованием взвешивания обратной вероятности (inverse probability weighting). Среди 64294 пациентов, перенесших ЧКВ, 11315 (17,6%) имели противопоказание к общепринятым антиагрегантным препаратам, и 737 (6,5%) из этих пациентов получали противопоказанные лекарственные препараты. При проведении нескорректированного анализа использование любого противопоказанного лекарственного препарата ассоциировалось, как с увеличением кровотечения, так и с 30-дневной смертностью. В скорректированных моделях использование противопоказанного препарата абциксимаб у пациентов с тромбоцитопенией (ОР/HR/отношение рисков 2,23, 95% ДИ 1,58-3,16) и у пациентов с предшествующим инсультом (ОР 1,93, 95% ДИ 1,37-2,71) оставалось значительно связанным с увеличением кровотечения.

В скорректированных моделях использование противопоказанного препарата абциксимаб не было в значительной степени связано с 30-дневной смертностью. Использование эптифибатида у пациентов на гемодиализе не было в значительной степени связано с повышенным риском кровотечения или смертности.

**Заключение.** Около 18% пациентов в этой национальной когорте, перенесших ЧКВ, имели противопоказания к общепринятым антитромбоцитарным препаратам. Примерно у 6% этих пациентов, получавших противопоказанные лекарственные препараты, отмечено сопутствующее кровотечение, хотя это не приводило к значительному повышению риска 30-дневной смертности. Продолжающиеся усилия по сокращению использования противопоказанных лекарственных препаратов могут помочь избежать перипроцедуральных осложнений.

**Ключевые слова**

Чрескожное коронарное вмешательство; кровотечение; смертность; абциксимаб; эптифибатид; ошибки применения лекарственного препарата.

**Предпосылки к исследованию**

Ошибки применения лекарственного препарата, по-видимому, приводят к более 100 000 смертей и потере более 170 миллиардов долларов в год в Соединенных Штатах Америки1. Маркировка лекарственных препаратов Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) призвана помочь клиницистам избежать использования лекарственных препаратов в отдельных группах пациентов высокого риска. Тем не менее, существует несколько исследований по увеличению объема применения противопоказанных лекарственных препаратов в клинической практике.2-5.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является клинической ситуацией, при которой может иметь место применение лекарственных препаратов, для которых имеется противопоказание. Эти процедуры часто выполняются срочно или в экстренном порядке, в ситуации, когда полные данные пациента могут отсутствовать для ознакомления с ними врача, назначающего лекарственный препарат. Так, например, в предшествующем исследовании было указано на противопоказанное применение антикоагулянтных препаратов у 22,3% пациентов на гемодиализе, проходящих ЧКВ3. Несмотря на то, что некоторые из антитромбоцитарных препаратов, используемые во время и после ЧКВ, противопоказаны для отдельных групп пациентов, для большинства из этих препаратов имеются альтернативные лекарственные препараты, которые могут быть использованы во многих клинических ситуациях. В настоящее время общий объем применения противопоказанных лекарственных препаратов в более широкой популяции ЧКВ не известен.

Используя данные национальной программы Администрации ветеранов (АВ) по клинической оценки, отчетности и отслеживанию (программа CART), в которой регистрируются данные о применении лекарственных препаратов во всех случаях ЧКВ, выполняемых в системе здравоохранения АВ, авторы ставили своей целью описать использование противопоказанных лекарственных препаратов при проведении ЧКВ. В оценку, проведенную авторами, входили, как лекарственные препараты, которые получали пациенты во время процедуры ЧКВ, так и лекарственные препараты, которые пациенты получали после выписки из больницы. Затем авторы определяли скорректированную с поправкой на риск взаимосвязь между противопоказанным использованием процедурных препаратов и исходами, такими как перипроцедурное кровотечение и смертность от всех причин. Эти результаты могут быть полезными в будущем для дальнейшего снижения отрицательное воздействие на пациентов, связанного с использованием противопоказанных лекарственных препаратов.

**Методы**

**Изучаемая популяция, условия и источник данных**

Используя информацию в программе АВ «VA CART», авторы изучили данные по всем ветеранам, перенесшим ЧКВ с 1 октября 2007 года по 30 сентября 2013 года (n = 64294). Программа «VA CART» является национальной программой по качеству клинического обслуживания в медицинских учреждениях АВ, где проводится катетеризация сердца. В программе CART используется программное приложение, встроенное в электронную медицинскую карту (ЭМК) АВ для медицинской документации по лабораторным процедурам катетеризации сердца. В процессе ведения клинической документации по лабораторным процедурам катетеризации сердца это приложение программного обеспечения собирает данные по основным пациентам и процедурные данные по всем коронарным процедурам, проводимым в национальном масштабе. Затем эти данные объединяются с информацией в ЭМК АВ, что позволяет установить связь с данными по долгосрочной смертности, госпитализации, амбулаторным посещениям, данными аптечных учреждений и лабораторными данными. В дополнении к этому, данные программы CART объединяются с данными по госпитализации в медицинские центры платных услуг, не относящиеся к системе АВ, где медицинские услуги ветеранам оплачиваются АВ.

Отдельные элементы в приложении программы CART стандартизированы и основаны на Национальном регистре сердечнососудистых заболеваний (НРССЗ/NCDR)6. Специальный персонал осуществляет постоянный мониторинг, обслуживание и обновление приложения. Периодически проводятся проверки качества данных для полноты и точности. Дополнительная информация о программе CART, а также о валидности, полноте и своевременности внесения данных программы CART была описана ранее7-10. Анализ был одобрен Сводным институциональным ревизионным советом по вопросам этики штата Колорадо.

**Противопоказания для применения антитромбоцитарных препаратов**

Авторы провели оценку следующих широко используемых антитромбоцитарных препаратов, применяемых при проведении ЧКВ: прасугрел, тикагрелор, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. Противопоказания к лекарственным препаратам были определены в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата по данным с 1 октября 2007 года по 30 сентября 2013 года, которые были получены с веб-сайта Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США 5 сентября 2014 года, включая все изменения на этикетке за период с октября 2007 года по сентябрь 2013 года (таблица 1). В этот анализ не был включен клопидогрель, хотя он является наиболее часто используемым ингибитором P2Y12 с известными противопоказаниями, так как авторы не смогли определить на основе информации в инструкции по применению два противопоказания этого препарата (активное патологическое кровотечение и гиперчувствительность к клопидогрелю). Наличие абсолютных противопоказаний к лечению для отдельных пациентов определяли путем оценки самого последнего показателя при измерении артериального давления в период семи дней до ЧКВ для выявления пациентов с тяжелой гипертензией (70% из них были выявлены во время ЧКВ и 87% были выявлены в течение 1 дня до ЧКВ), самых последних данных лабораторных исследований, полученных в течение 30 дней до ЧКВ для выявления пациентов с тромбоцитопенией, и любой нозологии в соответствии с кодом МКБ-9 в электронной медицинской карте, соответствующей сопутствующему заболеванию, которое является противопоказанием согласно инструкции по применению, утвержденной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (см. Приложение 1). Сопутствующими заболеваниями были те, которые были определены в медицинской карте в любой момент времени в период между октябрем 2004 года (начало программы АВ «VA CART») и датой ЧКВ.

**Использование антитромбоцитарных препаратов**

Получение антитромбоцитарного препарата в перипроцедурный период определяли по данным из программы АВ «VA CART», которые были дополнены данными аптек АВ. Перипроцедурные препараты определялись, как любой лекарственный препарат, назначенный в день ЧКВ (до или во время процедуры), что было установлено из документации поставщика в клинической записи. Лекарственные препараты, назначенные при выписке, были установлены на основе данных аптек АВ и определяли, как любой лекарственный препарат, назначенный в течение 90 дней после ЧКВ.

**Результаты (Исходы)**

Смертность от всех причин определялась на основе данных файла АВ по регистрации жизненного статуса (VA vital status file), в котором собираются данные из файла АВ по регистрации смерти (BIRLS Death file), файла учреждений здравоохранения АВ по регистрации жизненного статуса (VA Medicare Vital Status File) и основного файла по регистрации смерти системы социального обеспечения АВ (Social Security Administration Death Master File), которые были проверены через 30 дней11. Перипроцедурные крупные кровотечения определялись, как произошедшие в течение трех дней после ЧКВ, вместе с одним из следующего: 1) произошедшие в жизненно важном органе, регистрируемые при учётной госпитализации, 2) падение уровня гемоглобина на 2+ г/дл. или 3) любое кровотечение, требующее переливания крови (Дополнительное приложение, Таблица 2)12.

Исходы оценивались только по отношению к перипроцедуральному использованию лекарственных препаратов, поскольку количество пациентов, получавших противопоказанные лекарственные препараты при выписке, было недостаточным для проведения анализа, скорректированного с поправкой на риск.

**Ковариаты (независимые переменные)**

Авторы оценивали демографические показатели пациентов, клинические сопутствующие заболевания, предшествующие сердечные процедуры и остроту клинических проявлений на основе данных программы АВ «VA CART», и административные данные с использованием стандартных определений. Предшествующее крупное кровотечение определялось на основе кодов ICD9-CM в электронной медицинской карте по записи до процедуры (Дополнительное приложение, Таблица 2). Оценка риска кровотечения была основана на модели риска кровотечения согласно Национальному регистру сердечно-сосудистых заболеваний (NCDR)13. Указания на расу и/или этническую принадлежность отсутствовали примерно в 5% от всей когорты. Отсутствующие значения для этих ковариат были рассчитаны с использованием методов регрессии.

**Статистический анализ**

Среди всех пациентов, которым проводили ЧКВ, мы сначала определили пациентов, которым проводили ЧКВ, и у которых имелось хотя бы одно противопоказание к применению распространенных антитромбоцитарных препаратов. В группе пациентов с противопоказаниями к приему медицинских препаратов мы сравнили демографические показатели и клинические характеристики пациентов, которые получали противопоказанный медицинский препарат, и пациентов, которые НЕ получали, противопоказанный медицинский препарат. Для сравнения использовали критерии хи-квадрат для категориальных переменных и непараметрический U-критерий Манна-Уитни для непрерывных переменных. Мы также оценили совокупную частоту исходов в конце периода наблюдения (3 дня для кровотечения в ходе процедуры и 30 дней для смертности) среди пациентов, у которых имелось хотя бы одно противопоказание для приема препарата, с разделением по получаемым препаратам и провели сравнение с помощью критерия Грея, при этом риск летального исхода сравнивался с риском кровотечения.

Для корректирования отличий в исходном риске кровотечения и летального исхода между пациентами, которые получали и не получали противопоказанные препараты, скорректированные исходы оценивались с помощью трех подгрупп пациентов с одинаковыми противопоказаниями к приему конкретного антитромбоцитарного препарата. Для этого анализа мы выбрали три подгруппы с достаточным размером выборки, исходя из проведенных нами описательных анализов: (1) пациенты с противопоказаниями к приему абциксимаба из-за инсульта в течение последних двух лет (N = 2614), (2) пациенты с противопоказаниями к приему абциксимаба из-за тромбоцитопении (N = 3154) и (3) пациенты мужского пола с противопоказаниями к приему эптифибатида из-за диализа (N = 1704). Мы исключили женщин (N = 21) из подгруппы пациентов с противопоказаниями к приему эптифибатида, т. к. в этой подгруппе женщины не получали противопоказанный препарат.

В каждой группе мы оценили предрасположенность к приему противопоказанного препарата с помощью бинарной логической регрессионной модели с независимыми переменными для диабета, гиперлипидемии, повышенного давления, курения в анамнезе, сердечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, лишнего веса, хронической обструктивной болезни легких, возраста, расы, латиноамериканского происхождения, острого коронарного синдрома, оценки риска кровотечения при ЧКВ по NCDR, предшествующего инфаркта миокарда, предшествующего ЧКВ, предшествующего АКШ и предшествующего сильного кровотечения. В моделях для абциксимаба также использовали переменные для пола и хронического заболевания почек. Диализ является известным противопоказанием к приему эптифибатида, и у всех пациентов, которым проводится диализ есть хроническое заболевание почек, поэтому это заболевание не включалось в модель отбора в качестве сопутствующего заболевания. На основании коэффициента склонности мы рассчитали обратный вес вероятности и округлили значение при наивысшем 97,5 процентиле и наинизшем 2,5 процентиле. Равновесие во взвешенной по склонности группе оценивалось с помощью приведенных разностей для всех независимых переменных, а анализ чувствительности с различными порогами округления приведен для оценки возможной ошибки округления (рисунок 1 и таблица 3 в приложении). Достаточным равновесием во всех случаях считалась разность менее 10 % по всем переменным. Все независимые переменные показали достаточное равновесие по этому показателю, за исключением пола в группе с предшествующим инсультом, которую мы включили в модель исходов.

В этих подгруппах связь между получением противопоказанного препарата и исходом у пациента сначала сопоставили с графиками совокупной частоты возникновения, не взвешенной и взвешенной по обратному весу вероятности для корректировки с учетом риска, и учли летальные исходы как риск, сопоставимый с кровотечением.

Для моделей чувствительности мы использовали модели пропорциональных рисков Кокса с надежными алгоритмами оценки матрицы независимых переменных для учета группировки по центрам и проводили взвешивание по обратному весу вероятности, включая основное действие с точки зрения того, был ли прием противопоказанного препарата единственным прогностическим фактором у пациента (за вышеупомянутым исключением для группы с предшествующим инсультом). Подробнее об этой модели исходов говорится в приложении.

**Анализ чувствительности**

Использование препарата, подавляющего действие гликопротеина IIb/IIIa, может стать экстренной стратегией для пациентов, поступивших с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). В таких условиях подходящих альтернатив противопоказанному ингибитору гликопротеина IIb/IIIa может не быть. Для определения степени противопоказанного применения при таком экстренном использовании этих препаратов мы повторили анализ после исключения пациентов со STEMI.

Внутривенные или подкожные антикоагулянты, такие как гепарин, гепарин с низким молекулярным весом и фондапаринукс, связаны с риском кровотечения в ходе процедуры. По этой причине мы использование всех антикоагулянтов во время процедуры как независимую переменную в модель пропорциональных рисков Кокса во втором анализе чувствительности.

**Результаты**

Из 64 294 пациентов, которыми провели ЧКВ, 11 315 (17,6%) имели заболевание, которое являлось противопоказанием к приему хотя бы одного антитромбоцитарного препарата. Среди пациентов, имеющих противопоказание к приему хотя бы одного антитромбоцитарного препарата, 737 (6,5%; 1,1% всей популяции ЧКВ) пациентов получали противопоказанный препарат по время процедуры или при выписке из больницы (таблица 2). Абциксимаб и эптифибатид были наиболее распространенными препаратами, которые использовались во время процедуры. Из 5736 с одним или несколькими противопоказаниями к приему абциксимаба 17 пациентов принимали его при тяжелой гипертонии, 147 при тромбоцитопении и 115 с предшествующим инсультом. Из 2518 пациентов с одним или несколькими противопоказаниями к приему эптифибатида, 49 пациентов принимали его при тяжелой гипертонии, 68 с предшествующим внутричерепном кровотечении, 70 с предшествующим инсультом и 162 во время диализа. В период с 2007 по 2013 гг. отмечалось снижение общей частоты применения абциксимаба (с 6,9% до 3,0% для всех ЧКВ) и эптифибатида (с 22,9% до 12,0%) (р ˂ 0,001 для обоих препаратов).

Среди пациентов, получавших противопоказанные препараты, 682 (92,5%) пациентов получали противопоказанные препараты при процедуре ЧКВ и 88 (11,9%) пациентов получали противопоказанные препараты при выписке из больницы. Некоторые пациенты получали противопоказанные препараты в обоих случаях. Противопоказанные препараты, которые использовались при выписке, включали прасугрел у 85/6696 (1,3%) пациентов с предшествующим инсультом, тикагрелор у 2/873 (0,2%) пациентов с циррозом и 1/326 (0,3%) пациентов с предшествующим внутричерепным кровотечением. В общем, пациенты, получавшие противопоказанные препараты, реже имели лишний вес, чаще имели хроническое заболевание почек, у них чаще развивались осложнения, связанные с обильным кровотечением, и чаще поступали с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (таблица 3).

**Нескорректированная связь с исходами, представленными кровотечением и летальным исходом**

Среди пациентов с известными противопоказаниями прогнозируемая совокупная частота обильного кровотечение в ходе процедуры составила 22,7% (ДИ 95% от 18,1 до 23,9) у пациентов, которые получали противопоказанные препараты, и 9,4% (ДИ 95% от 8,6 до 9,7) у пациентов, которые не получали противопоказанные препараты (р ˂ 0,001). Прогнозируемая частота летальных исходов за 30 дней составила 4,6% (ДИ 95% от 3,0 до 6,0) среди пациентов, которые получали противопоказанные препараты, и 2,5% (ДИ 95% от 2,2 до 2,8) среди пациентов, которые не получали противопоказанные препараты (р = 0,01). Среди 265 пациентов, которые получали абциксимаб, несмотря на одно или несколько противопоказаний, случаев внутричерепного кровотечения не было.

**Связь с исходами, представленными кровотечением и летальным исходом**

Как показано на рисунке, использование абциксимаба было связано с повышенным нескорректированным риском обильного кровотечения в ходе процедуры у пациентов с тромбоцитопенией (29,1% и 11,9%, ОР 2,57%, ДИ 95% от 1,71 до 3,87) и у пациентов с предшествующим инсультом (19,5% и 7,8%, ОР 2,59, ДИ 95 % от 1,78 до 3,52). Эта связь сохранилась в модели, взвешенной по склонности, для кровотечения при тромбоцитопении (25,9% и 12,1%, ОР 2,23, ДИ 95% от 1,58 до 3, 16) и предшествующем инсульте (15,2% и 7,9%, ОР 1,93, ДИ 95% от 1,37 до 2,71). Использование абциксимаба при тромбоцитопении (3,0% и 2,6%, ОР 1,17, ДИ 95% от 0,42 до 3,22) и пациентов с предшествующим инсультом (2,4% и 2,0%, ОР 1,22, ДИ 95% от 0,31 до 4,75) не показало значительной связи со случаями летального исхода по любой причине за 30 дней в модели, взвешенной по склонности. Использование эптифибатида у пациентов, которым проводился диализ, также не имело значимой связи с обильным кровотечением в ходе процедуры (17,9% и 13,3%, ОР 1,35, ДИ 95% от 0,83 до 2,20) или летальными исходами по любой причине за 30 дней (8,7% и 5,5%, ОР 1,60, ДИ 95% от 0,74 до 3,49) в модели взвешенной по склонности. Тем не менее, мы отметили большие доверительные интервалы, которые говорят о том, что эти результаты не исключают связь и возможные отдельные прогнозы повышения риска.

**Анализ чувствительности**

В первом анализе чувствительности мы исключили 621 пациента со STEMI, что составляет 97/737 (13,2%) пациентов, которые принимали противопоказанные препараты. Мы наблюдали подобную связь между противопоказанным применением абциксимаба и эптифибатида с исходами, представленными кровотечением и летальным исходов, в этом анализе чувствительности (см. рисунок 2 в приложении).

Во втором анализе чувствительности, в который в качестве независимой переменной было включено применение антикоагулянта в ходе процедуры, скорректированное отношение рисков для обильного кровотечения в ходе процедуры и летального исхода за 3- дней не показало значительных изменений (рисунок 3 в приложении).

Третий анализ чувствительности, который проводился для различных уровней округления для взвешивания обратной вероятности, показал, что большинство результатов были надежными для выбранного уровня округления. Однако, прогнозируемое отношение рисков для кровотечения у пациентов с противопоказаниями к приему абциксимаба из-за предшествующего инсульта не было значимым при взвешивании неокругленных значений в модели показателей склонности, где точечная оценка составила 1,42 (ДИ 95% от 0,97 до 2,10; таблица 3 в приложении). Следует отметить, что увеличение уровня округления взвешенных значений сопровождается увеличением системной ошибки и снижением стандартной ошибки влияния прогнозных значений. Таким образом, полученные нами результаты о влиянии приема противопоказанного абциксимаба на кровотечение у пациентов с предшествующим инсультом по-прежнему позволяют делать такое предположение, но не являются основанием для точного определения.

**Обсуждение**

В этом исследовании, включающем 64 294 пациента, которым проводили ЧКВ, из АВ использование любых противопоказанных антитромбоцитарных препаратов было связано с ростом риска кровотечения. Использование противопоказанных препаратов не имело значительной связи со смертностью, скорректированной по риску, но точечная оценка показывала определенный вред. Около 20% пациентов, которым проводили ЧКВ, имели известные противопоказания к приему одного или нескольких антитромбоцитарных препаратов, и более чем 1 из 20 таких пациентов получали противопоказанный препарат. В анализе скорректированных значений использование абциксимаба у пациентов с противопоказаниями из-за тромбоцитопении или предшествующего инсульта имелась вероятность роста риска обильного кровотечения.

Несмотря на то, что общая частота применения противопоказанных препаратов среди пациентов, которым проводили ЧКВ, была низкой (1,1%), это исследование выявило проблемы ошибочного назначения препаратов в США. Важно отметить, что эти данные показывают, что использование противопоказанных антитромбоцитарных препаратов сохраняется, несмотря на высокую частоту сообщений и предупреждения, содержащиеся в ЭМК. Ошибочное назначение медицинских препаратов является основным вопросом, который беспокоит Объединенную комиссию и является общим элементом в базе данных наблюдений для постановки Национальных целей в области безопасности пациентов. В некоторых случаях имеются готовые безопасные альтернативы, которые не используются по показаниям. В частности, эптифибатид и тирофибан не имеют абсолютных противопоказаний к применению у пациентов с тромбоцитопенией. Для этих двух препаратов в этой популяции нет достаточных опубликованных данных об эффективности и безопасности. Бивалирудин может использоваться без антагониста Gp IIb/IIIa у пациентов с предшествующим инсультом. Вместо прасугрела у пациентов с предшествующим инсультом при выписке в качестве антитромбоцитарной терапии можно использовать клопидогрел или тикагрелор. В некоторых экстренных ситуациях при лечении STEMI может потребоваться использование противопоказанных препаратов, но такие ситуации занимают лишь 13% среди всех случаев использования противопоказанных препаратов без различий в скорректированных исходах в анализе чувствительности.

Это исследование дополняет ранее проведенную нами работу по изучению использования препаратов в условиях ЧКВ с оценкой большего числа препаратов, других важных вопросов, препаратов, которые использовались как в ходе процедуры, так и при выписке, и более длительного периода наблюдения. В 2009 г. в работе Цаи и соавтров (Tsai and colleagues) было установлено, что 22% пациентов, которым проводился диализ, в ходе процедуры получали противопоказанные антитромбоцитарные препараты при ЧКВ, и что прием противопоказанных препаратов сопровождался повышенным риском обильного кровотечения. В современной практике некоторые из противопоказанных препаратов при ЧКВ используются реже (напр., ингибиторы GPIIb/IIIa), но важность отказа от противопоказанных препаратов сохраняется, т. к. появляются новые препараты. Например, в работе Шервуда и соавторов (Sherwood et all) определено, что прасугрел использовался у 3% всех пациентов, которым проводили ЧКВ, из Национального реестра повышения качества PINNACLE не по назначению (при наличии противопоказаний), в том числе он использовался и у пациентов с предшествующим инсультом. Также отмечались значительные отличия в разных центрах по общей доле пациентов, у которых прасугрел использовался не по назначению (при наличии противопоказаний). В работе Сандху и соавторов (Sandhu and colleagues) также обнаружены случаи использования прасугрела при наличии противопоказаний у 6-10% пациентов, зарегистрированных Сотрудничеством по улучшению качества катетеризации сердца в штате Мичиган. Ограничения по составу фармацевтических препаратов в АВ могут объяснять меньшее число случаев использования прасугрела и тикагрелора в нашем исследовании. Учитывая риск развития обильного кровотечения, в частности при применении препаратов в ходе процедуры, необходимы усилия по дальнейшему снижению применения противопоказанных препаратов в этих условиях. Исследования пока не показали значимой связи между использованием противопоказанных препаратов и риском летального исхода, но точечные оценки демонстрируют связь с ростом смертности. Результаты нашего исследования подтверждают результаты предшествующего исследования, но мы не можем сделать вывод о значимой связи с риском летального исхода.

Использование противопоказанных антитромбоцитарных препаратов у пациентов, которым проводится ЧКВ, имеет ряд объяснений. Во-первых, антитромбоцитарные препараты антитромбоцитарные препараты часто дают пациентам до записи в медицинской карте, в ответ на устные просьбы пациента во время процедуры, что потенциально снижает возможности сокращения использования противопоказанных препаратов у пациентов с известными противопоказаниями на основании ЭМК. Многие процедуры проводятся в срочном порядке, что не всегда позволяет изучить данные пациента (путем опроса пациента или изучения ЭМК) во время принятия важных медицинских решений. Во-вторых, количество предупреждений в ЭМК является избыточным и основывается на устойчивых нежелательных явлениях. В некоторых исследованиях высказываются предположения о том, что использование системы компьютерного заказа талонов к врачу (КЗТВ) позволит снизить частоту применения противопоказанных препаратов у госпитализированных пациентов. Однако проведенное нами исследование позволяет считать, что ЭМК и КЗТВ не позволят в полной степени предотвратить использование противопоказанных препаратов во время процедуры, т. к. АВ включает использование надежной системы ЭМК и КЗТВ, а противопоказанные препараты по-прежнему используются. Это может отражать зависимость этих процедур от времени и необходимость коммуникации с пациентом в таких условиях. Однако, даже устные сообщения от пациентов могут проверяться специалистами по проведению катетеризации с помощью предупреждений в ЭМК. Кроме этого, в настоящее время не все известные противопоказания отмечены в системе КЗТВ АВ, в том числе не отмечены противопоказания, возникшие в период после постановки диагноза (напр., инсульт). Дальнейшие исследования по выработке стратегии, которая позволила бы снизить использование противопоказанных препаратов, позволили бы повысить безопасность процедур, которые проводятся в лаборатории сердечной катетеризации. В-третьих, не все центры могут знать о противопоказаниях, утвержденных FDA для конкретных препаратов, некоторые центры могут быть не согласны с ограничениями по использованию препаратов. Дальнейшие усилия по улучшению качества информирования центров об известных противопоказаниях позволили бы еще больше сократить использование противопоказанных препаратов.

Стратегии по снижению использования противопоказанных препаратов в ходе процедуры должны учитывать ряд факторов. Во-первых, коммуникация между пациентов и специалистами имеет очень большое значение для того, чтобы иметь представление о препаратах, которые пациент принимает параллельно с лечением, и о сопутствующих заболеваниях, которые могут относиться к известным противопоказаниям. Во-вторых, крайне важно обеспечить связь между врачом и медсестрой, т. к. это позволит сократить частоту использования противопоказанных препаратов в лабораториях сердечной катетеризации, учитывая частоту устных обращений пациентов. Для безопасного лечения пациента медсестры и другие сотрудники, занимающиеся уходом за пациентом, должны иметь возможность определять возможные противопоказания к приему препаратов и сообщать о них лечащему врачу. В-третьих, все мероприятия по улучшению качества работы лабораторий по сердечной катетеризации должны предусматривать меры по информированию врачей и специалистов, выполняющих уход за пациентами, о противопоказаниях к приему препаратов. Эффективность каждой стратегии в этом клиническом аспекте еще предстоит оценить.

При интерпретации этого исследования следует учитывать ряд важных факторов. Во-первых, полученные результаты описывают практику, используемую в лаборатории катетеризации АВ, и не могут распространяться на все центры здравоохранения, не относящиеся в АВ. Однако проведенные ранее исследования позволяю считать, что использование противопоказанных препаратов в условиях ЧКВ имеет еще больше общих черт для центров, не относящихся к АВ. Во-вторых, использование препаратов в лаборатории катетеризации определяется на основании документации центра, хранящейся в клинических данных программы CART. Отсутствие дополнительных фармацевтических данных об использовании препаратов в лаборатории катетеризации может привести к недостаточной оценке невозможности применения противопоказанных препаратов. В-третьих, в нашем исследовании невозможно определить, связано ли использование противопоказанных антитромбоцитарных препаратов со сложными, экстренными ситуациями. Однако анализ чувствительности с исключением пациентов со STEMI показал, что лишь 13 % случаев применения противопоказанных препаратов относятся к экстренным случаям. Более того, исключение таких пациентов не позволяет отрицать отмеченную связь между использованием противопоказанных препаратов и плохими исходами у пациентов. В-четвертых, необходимо учитывать неизмеренный факторы, искажающие результат, которые могут влиять на клинические исходы, связанные с применением антитромбоцитарных препаратов. В логической регрессионной модели с отбором по показателю предрасположенности были учтены многие клинические факторы, что снизило возможное влияние. Низкая масса тела, которая связывается с риском развития кровотечения у пациентов, принимающих прасугрел, не включалась в оценку риска кровотечения по NCDR или в наш скорректированный анализ. В этом анализе не оценивали дозировку препаратов и параллельное применение антикоагулянтов, которые могли повлиять на риск развития кровотечения. Мы не смогли оценить использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa или других антитромбоцитарных препаратов до поступления пациента в лабораторию сердечной катетеризации. В-пятых, размер выборки пациентов, получающих противопоказанные препараты, не позволил нам определить статистически значимый рост риска летального исхода (ошибка типа II или ложноотрицательный результат). В-шестых, наш анализ ограничивался препаратами, которые давали пациентам в ходе процедуры или при выписке, чтобы сохранить схожесть с предшествующими исследованиями. Необходимо провести дальнейшие исследования с целью оценить использование противопоказанных препаратов в период госпитализации. В-седьмых, аллергия на медицинские препараты и нежелательные явления не оценивались как возможные причины использования противопоказанных медицинских препаратов. В-восьмых, отношение рисков и 95%-ый доверительный интервал для большинства случаев кровотечения у пациентов с тромбоцитопенией, получавших абциксимаб, были очевидно одинаковыми во всем диапазоне порогов округления обратно-взвешенной вероятности, но точечная оценка отношения рисков для обильного кровотечения у пациентов с предшествующим инсультом, получавших абциксимаб, снижалась по мере снижения порогов округления, а 95%-ый доверительный интервал пересек значение, равное единице, без округления. Это может указывать на возможную системную ошибку при использовании этих статистических методов для снижения вариативности между группами. И наконец, административные данные, которые использовались для утверждения некоторых противопоказаний, не могут быть такими же достоверными, как другие данные CART, которые регистрировались в ходе обычной клинической практики, поэтому возможная неправильная классификация противопоказаний может искажать результаты в направлении нуля.

В заключение стоит отметить, что в этом национальном исследовании использования препаратов в условиях ЧКВ, противопоказанные препараты применялись относительно редко. Тем не менее, более чем 1 из 20 пациентов с противопоказаниями к приему распространенных антитромбоцитарных препаратов получал противопоказанный препарат при риске развития кровотечения. Необходимы дальнейшие меры по снижению использования противопоказанных препаратов в лабораториях сердечной катетеризации.

**Дополнительные материалы**

Дополнительные материалы см. в веб-версии PubMed Central.

**Благодарность**

**Источники финансирования:** д-р Барнес получил грант T32-HL007853 от Национального института сердца, легких и крови. Д-ра Брэдли и Мэддокс получили премию за профессиональные достижения (HSR&D-CDA2 10-199 и HSR&D-CDA2 08-021, соответственно) от Организации по исследованиям и разработкам в области здравоохранения Администрации ветеранов.

**Что известно**

* Медицинские ошибки являются причиной 100 000 летальных исходов и требуют затрат в размере 170 миллиардов долларов США в год.
* Среди пациентов, которым проводится диализ, при проведении чрескожных коронарных вмешательств 22% из них получали противопоказанные антитромбоцитарные препараты в ходе процедуры, что привело к повышению риска обильного кровотечения.

**Информация, полученная в ходе исследования**

* Около 20% пациентов, которым проводились чрескожные коронарные вмешательства, имели известные противопоказания к приему от одного до пяти антитромбоцитарных препаратов.
* В общем, частота применения противопоказанных антитромбоцитарных препаратов среди пациентов, которым проводили чрескожные коронарные интервенции, была низкой (1,1%).
* Однако у пациентов, которые получали абциксимаб при наличии противопоказаний, отмечался двукратный рост риска обильного кровотечения.

**Исходы применения противопоказанных медицинских препаратов**



|  |  |
| --- | --- |
| Abciximab | Абциксимаб |
| Eptifibatide | Эптифибатид |
| Bleeding | Кровотечение |
| 30 Day Mortality | Смертность за 30 дней |
| Prior stroke | Предшествующий инсульт |
| Dialysis | Диализ |
| Unadjusted | Без корректировки |
| Adjusted | С корректировкой |

Отношение рисков

**Рисунок.**

Отношение рисков для кровотечения во время процедуры и смертности за 30 дней при приеме противопоказанных препаратов

**Таблица 1**

Абсолютные противопоказания к приему антитромбоцитарных препаратов по информации FDA

|  |
| --- |
| Прасугрел |
| ○ Предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака |
| Тикагрелор |
| ○ Цирроз |
| ○ Предшествующее внутричерепное кровоизлияние |
| Эптифибатид |
| ○ Тяжелая гипертония (АД > 200/110) |
| ○ Гемодиализ при заболевании почек последней стадии |
| ○ Недавно перенесенный инсульт (в течение 30 дней) |
| ○ Предшествующее внутричерепное кровоизлияние |
| Абциксимаб |
| ○ Недавно перенесенный инсульт (в течение 2 лет) |
| ○ Тромбоцитопения (код ICD-9 или число тромбоцитов ˂ 100 000 клеток/мкл) |
| ○ Тяжелая гипертония (АД > 200/110) |
| Тирофибан |
| ○ Недавно перенесенный инсульт (в течение 30 дней) |
| ○ Предшествующее внутричерепное кровоизлияние |
| ○ Тяжелая гипертония (АД > 200/110) |

См. подробно определения для каждого противопоказания в электронной таблице 1.

**Таблица 2**

Частота применения антитромбоцитарных препаратов при наличии противопоказаний

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Противопоказание** | **Абциксимаб** | **Эптифибатид** | **Тирофибан** | **Прасугрел** | **Тикагрелор** |
| **Предшествующий инсульт\*** | 115/2614 (4,4%) | 70/353 (19,8%) | 1/353 (0,3%) | 124/6696 (1,9%) | н/д |
| **Тромбоцитопения** | 147/3154 (4,7%) | н/д | н/д | н/д | н/д |
| **Тяжелая гипертония (> 200/110 мм рт. ст.)** | 17/150 (11,3%) | 49/150 (32,7%) | 2/150 (1,3%) | н/д | н/д |
| **Диализ** | н/д | 162/1725 (9,4%) | н/д | н/д | н/д |
| **Предшествующее внутричерепное кровоизлияние** | н/д | 68/326 (20,9%) | 1/326 (0,3%) | н/д | 1/326 (0,3%) |
| **Цирроз** | н/д | н/д | н/д | н/д | 3/873 (0,3%) |
| **Всего** | 265/5736 (4,6%) | 344/2518 (13,7%) | 4/826 (0,5%) | 124/6696 (1,9%) | 3/1190 (0,3%) |

Указано количество пациентов, которые получали медицинские препараты, среди общего числа пациентов с противопоказаниями.

\*Предшествующий инсульт рассматривается за 2-летний период для абциксимаба, за 30-дневный период для эптифибатида и тирофибана и за любой период для прасугрела.

**Таблица 3**

Характеристики пациентов по применению противопоказанных препаратов

|  | **Общее число пациентов с известными противопоказаниями (N = 11 315)** | **Без приема противопоказанных медицинских препаратов** | **С приемом противопоказанных медицинских препаратов** | **Значение Р** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **(N = 10 567)** | **(N = 748)** |
| Демографические характеристики |  |  |  |  |
| Возраст, срединное значение (МКИ) | 65,7 (61,3-74,0) | 65,7 (61,3-74,1) | 64 ,8 (61,0-72,1) | 0,018 |
| Мужской пол | 11 140 (98,5%) | 10 399 (98,4%) | 741 (99,1%) | 0,16 |
| % пациентов европеоидной расы | 8975 (79,3%) | 8399 (79,5%) | 576 (77,0%) | 0,12 |
| Сопутствующие заболевания |  |  |  |  |
| Гипертония | 10 844 (95,8%) | 10 149 (96,0%) | 695 (92 9%) | < 0,0001 |
| Гиперлипидемия | 10 487 (92,7%) | 9833 (93,1%) | 654 (87,4%) | < 0,0001 |
| Диабет | 6798 (60,1%) | 6375 (60,3%) | 423 (56,6%) | 0,041 |
| Тобакокурение (в любой период) | 7403 (65,4%) | 6947 (65,7%) | 456 (61,0%) | 0,0079 |
| Избыточный вес | 4228 (37,4%) | 3989 (37,7%) | 239 (32,0%) | 0,0015 |
| Сердечная недостаточность | 4444 (39,3%) | 4168 (39,4%) | 276 (36,9%) | 0,17 |
| ХОБЛ | 3681 (31,6%) | 3365 (31,8%) | 216 (28,9%) | 0,092 |
| НМК | 7122 (62,9%) | 6722 (63,6%) | 400 (53,5%) | < 0,0001 |
| ЗПА | 4456 (39,4%) | 4190 (39,7%) | 266 (35,6%) | 0,027 |
| ПТСР | 2199 (19,4%) | 2083 (19,7%) | 116 (15,5%) | 0,005 |
| Депрессия | 4813 (42,5%) | 4527 (42,8%) | 286 (38,2%) | 0,014 |
| Апноэ во время сна | 2862 (25,3%) | 2681 (25,4%) | 181 (24,2%) | 0,48 |
| Хроническое заболевание почек | 4411 (39,0%) | 4086 (38,7%) | 325 (43,4%) | 0,0096 |
| Диализ | 1725 (15,2%) | 1533 (14,5%) | 192 (25,7%) | < 0,0001 |
| Мерцание предсердий | 2009 (17,8%) | 1891 (17,9%) | 118 (16,0%) | 0,19 |
| Риск кровотечения по NCDR, срединное значение (МКИ) | 7,0 (4,0-11,0) | 7,0 (4,0-11,0) | 8,0 (5,0-12,0) | < 0,0001 |
| Недавно перенесенная анемия (в течение 1 недели) | 3446 (30,5%) | 3216 (30,4%) | 230 (30,7%) | 0,86 |
| Предшествующие осложнения |  |  |  |  |
| Предшествующее обильное кровотечение | 328 (2,9%) | 249 (2,4%) | 79 (10,6%) | < 0,0001 |
| Предшествующий ИМ | 5384 (47,6%) | 5060 (47,9%) | 324 (43,3%) | 0,016 |
| Предшествующее АКШ | 4199 (37,1%) | 3972 (37,6%) | 227 (30,3%) | < 0,0001 |
| Проявления |  |  |  |  |
| Кардиогенный шок | 92 (0,8%) | 80 (0,8%) | 12 (1,6%) | 0,013 |
| STEMI | 621 (5,7%) | 524 (5,2%) | 97 (13,3%) | < 0,0001 |
| NSTEMI | 2556 (23,5%) | 2360 (23,3%) | 196 (26,9%) |  |
| Нестабильная стенокардия | 2761 (25,4%) | 2611 (25,7%) | 150 (20,6%) |  |
| Стабильная стенокардия | 3796 (34,9%) | 3591 (35,4%) | 205 (28,2%) |  |
| Подробности процедуры |  |  |  |  |
| Непокрытый металлический стент | 2586 (22,9%) | 2417 (22,9%) | 169 (22,6%) | 0,86 |
| Стент с лекарственным покрытием | 7881 (69,7%) | 7353 (69,6%) | 528 (70,6%) | 0,56 |
| ЧКВ на нескольких сосудах | 1563 (13,8%) | 1437 (13,6%) | 126 (16,8%) | 0,013 |
| Препараты, которые использовались в ходе процедуры |  |  |  |  |
| Нефракционированный гепарин | 5530 (48,9%) | 5000 (47,3%) | 530 (71,9%) | < 0,0001 |
| НМГ | 754 (6,7%) | 710 (6,7%) | 44 (6,0%) | 0,53 |
| Бивалирудин | 3571 (31,6%) | 3463 (32,7%) | 108 (14,7%) | < 0,0001 |
| Любой антикоагулянт | 8475 (74,9%) | 7867 (74,4%) | 608 (82,5%) | < 0,0001 |

МКИ – межквартильный интервал; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; НМК – нарушение мозгового кровообращения; ЗПА – заболевание периферических артерий; ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство; ИМ – инфаркт миокарда; АКШ – аортокоронарное шунтирование; STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; NSTEMI – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство